

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Thèse dirigée par le Docteur MARTIN DUPAN, privat-docent à la Faculté
de médecine de l'Université de Genève.

Action thérapeutique de la rougeole sur la néphrose lipéidique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Irving BRONSKY

de

(Bronx - New York)

Thèse N° 2426

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Thèse dirigée par le Docteur MARTIN DUPAN, privat-docent à la Faculté
de médecine de l'Université de Genève.

Action thérapeutique de la rougeole sur la néphrose lipôidique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Irving BRONSKY

de

(Bronx - New York)

Thèse N° 2426



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2426

Nous tenons à exprimer ici notre vive reconnaissance au Professeur Pierre Gautier pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Toute notre gratitude va au Docteur Raymond Martin-du Pan, privat-docent de radiologie médicale, qui nous a proposé le sujet de cette thèse et qui nous a guidé avec tant d'attention amicale.

*To my mother Bessie Bronsky, to whom I owe so much,
I dedicate this work.*

INTRODUCTION

La revue de la littérature nous a appris que les auteurs ne sont pas d'accord sur l'existence de la Néphrose lipoïdique en tant qu'entité nosologique. Certains d'entre eux admettent qu'il existe deux types de Néphrose lipoïdique, l'une pure: la forme classique, et l'autre de nature mixte, greffée par une insuffisance rénale caractérisée par de l'azotémie, de l'hypertension et de l'hématurie. D'autres auteurs admettent que la Néphrose lipoïdique est une maladie rénale chronique qui évolue le plus souvent vers une glomérulo-néphrite chronique avec insuffisance rénale se traduisant par de l'azotémie, etc...

L'accord n'est unanime que sur la symptomatologie clinique et les résultats du laboratoire: quel que soit le nom dont ils désignent celui-ci, tous sont d'accord qu'il existe un syndrome caractérisé par les symptômes suivants (1): une albuminurie élevée sans oligurie ni cylindrurie; des oedèmes importants avec anasarque des séreuses; pas d'hypertension; une azotémie normale; un syndrome humoral d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie, d'hypoprotidémie avec inversion du rapport sérine-globulines.

Enfin, certains auteurs croient qu'il existe une maladie avec un groupe de symptômes caractéristiques qu'on a vraiment le droit d'appeler la Néphrose lipoïdique. Cette maladie se manifeste uniquement par les symptômes mentionnés ci-dessus, sans aucune complication néphritique décelable soit cliniquement, soit par les analyses de laboratoire. Ce n'est que par un examen de biopsie rénale qu'on pourrait poser un diagnostic précis. Malheureusement, on n'a pas souvent l'occasion de faire une biopsie rénale sur les malades atteints de Néphrose lipoïdique pure. Jusqu'au moment où il sera admis de faire une biopsie sur les enfants atteints de cette maladie, il nous faudra baser notre diagnostic sur l'observation clinique et le laboratoire.

Le but de ce travail n'est pas de décider s'il existe une maladie du nom de Néphrose lipoïdique, mais simplement d'examiner les effets d'une maladie spécifique intercurrente, à savoir la rougeole, sur ce groupe de symptômes que nous appellerons la Néphrose lipoïdique.

ETIOLOGIE DE LA NEPHROSE LIPOIDIQUE

Un bon signe qu'on manque de renseignements précis sur l'étiologie d'une maladie particulière, est la grande quantité de causes diverses qu'on invoque pour l'expliquer. C'est le cas pour la Néphrose lipoïdique. Beaucoup de progrès ont été accomplis dans le traitement de cette maladie, mais, en ce qui concerne son étiologie, nous sommes loin d'être au clair.

Nous allons maintenant passer en revue quelques unes des idées les plus courantes sur l'étiologie de la néphrose lipoïdique.

DEBRE et LELONG (2) disent que la néphrose lipoïdique "se présente comme une maladie primitive sans que l'on puisse invoquer ni infection aiguë, ni syphilis, ni parasitose, ni intoxication, ni carence alimentaire. Les cas exceptionnels où tel ou tel de ces facteurs a été signalé sont indéniables (début après une pneumonie, par exemple) mais n'apportent aucune lumière sur la pathogénie absolument obscure de la maladie".

Des auteurs pensent que les causes diverses invoquées comme agents étiologiques, provoquent des troubles du métabolisme fonctionnels parmi les lipides ou les protéines ou les deux. FANCONI et WALLGREN (3) croient que les "prédispositions constitutionnelles ont été invoquées parce qu'il est connu que des frères et des soeurs ont contracté cette maladie l'un après l'autre dans l'espace de quelques années".

Il n'y a d'habitude pas de corrélation directe entre le début de la néphrose lipoïdique et les autres troubles cliniques infectieux ou non. NELSON (4) cite un travail expérimental sur les rats qui a provoqué la transformation de la "néphrose lipoïdique en glomérulonéphrite chronique, par l'injection d'un sérum anti-rein. Cette phase a été suivie par une prolifération fibrineuse dans les glomérules, se manifestant cliniquement par de l'hypertension et de l'urémie. Ces observations, ainsi que celles qui furent faites sur des enfants, d'une diminution du complément sanguin pendant la phase active de la maladie, et d'une augmentation pendant la rémission, suggèrent la possibilité d'une réaction antigène-anticorps comme facteur étiologique".

En 1955, JANEWAY (5) publiait son travail sur les protéines radioactives. Il a donné ces protéines marquées aux enfants atteints de néphrose lipoïdique et a constaté que ces protéines étaient éliminées dans les urines avec des protéines qui n'étaient pas marquées. Ce fait semble indiquer qu'il n'y a pas de dysfonction primaire du métabolisme des protéines, mais simplement dysfonction du filtre glomérulaire.

laire. Comme on le verra dans les commentaires sur la pathologie de la néphrose lipoprotéidique, la lésion principale des glomérules est un épaississement de la membrane basale.

Finalement, ces diverses explications ne mettent pas en évidence une cause étiologique spécifique de la néphrose lipoprotéidique. Il nous reste beaucoup à faire avant que la cause de cette maladie soit déterminée. Il est fort possible que la lésion primitive rénale qu'on trouve en cas de néphrose lipoprotéidique, soit au niveau de la membrane basale. Ce fait explique qu'il y ait des troubles du métabolisme caractéristiques de la néphrose lipoprotéidique. La cause des modifications pathologiques au niveau des membranes basales est inconnue.

ANATOMO-PATHOLOGIE DE LA NEPHROSE LIPOIDIQUE

Le nom de néphrose lipoprotéidique est dû à la présence de dépôts lipidiques dans les cellules des tubes contournés du rein et de lipides anisotropiques dans l'urine.

Les reins sont hypertrophiés et jaunâtres et on peut trouver des raies brillantes et jaunes de matière lipidique dans le cortex. Les tubuli sont dilatés et l'épithélium en est aplati avec des cellules qui montrent des degrés variés de dégénérescence granulaire. Beaucoup de cellules sont gonflées et contiennent des gouttelettes lipidiques anisotropiques dont la consistance est celle des graisses neutres et des éthers de cholestérol. La lésion responsable de tous ces troubles fonctionnels est, selon BOYD (6) "l'hyperperméabilité des capillaires glomérulaires pour l'albumine qui passe du plasma dans l'urine". Il existe une manifestation microscopique pour soutenir ce point de vue parce que EHRICH et al. (7) utilisant une coloration spéciale pour le tissu conjonctif, ont décrit des modifications de la membrane basale intercapillaire du glomérule avec épaississement et dégénérescence fibrinoïde. Ce fait confirme l'opinion que la lésion essentielle est une modification pathologique des membranes basales du glomérule qui les rend perméables aux protéines. Les glomérules sont uniformes dans leur distribution et tous les glomérules peuvent être atteints, les modifications de chaque glomérule étant également diffuses. Une conséquence de cet état pathologique du système de filtration glomérulaire, est une diminution marquée des protéines. Cette manifestation pathologique n'intervient jamais dans la fonction rénale normale. Nous avons vu que le syndrome de néphrose lipoprotéidique pure ne comporte

pas d'élément néphritique. Il serait nécessaire qu'il s'y ajoute pour que nous ayons une insuffisance rénale manifestée par de l'azotémie, de l'hypertension ou de l'hématurie. On n'a jamais trouvé de lésion extra-rénale qui puisse être en corrélation avec la néphrose lipoïdique.

Il est intéressant de noter que les conditions pathologiques qu'on rencontre dans les reins au cours de la néphrose lipoïdique (épaississement de la membrane basale) sont entièrement réversibles. Dans quelques cas où une biopsie rénale fut pratiquée pendant la phase aiguë de la néphrose lipoïdique, et une autre biopsie rénale après guérison complète, on put constater qu'il n'y avait aucun résidu pathologique au niveau des membranes basales glomérulaires. En effet, toute manifestation anatomo-pathologique rénale avait disparu.

SYMPTOMATOLOGIE DE LA NEPHROSE LIPOIDIQUE

La néphrose lipoïdique est une maladie rare qui s'observe chez les sujets jaunes, les adolescents, les enfants et parfois même les nourrissons. SCHWARTZ et coll. (8) ont observé que, dans la plupart des cas, la maladie frappe des enfants de 1 à 5 ans. Leur statistique porte sur 40 enfants atteints de néphrose lipoïdique. Ils ont remarqué en outre que la probabilité de contracter une néphrose lipoïdique au delà de 5 ans diminue de plus en plus avec l'âge et l'on peut voir alors des complications néphritiques s'installer.

Début:

Le début est à la fois insidieux et rapide. L'oedème est le premier symptôme qui apparaît, d'abord aux paupières, puis aux joues et enfin aux membres inférieurs. Il s'étend rapidement et le poids de l'enfant augmente vite. L'albuminurie apparaît avec l'oedème ou avec un léger retard sur celui-ci.

Période d'état:

1) Anasarque: L'aspect de l'enfant en plein anasarque est très frappant: "L'inspection permet souvent à elle seule de poser le diagnostic" (9). L'enfant est gonflé; sa figure est monstrueuse; ses paupières peuvent à peine s'ouvrir. Les parois du thorax et de l'abdomen sont épaissies par l'oedème et l'abdomen en particulier est gonflé par l'ascite. Il existe parfois de l'hydrothorax. Les épanchements se reproduisent rapidement après ponction. Cette anasarque considérable est le plus souvent bien tolérée; l'absence des complications cardio-vasculaires est la règle. La tension artérielle est

normale; le coeur bat régulièrement et le foie n'est pas augmenté de volume.

2) Hypoprotéïnémie: Le taux des protéines sanguines qui est normalement de 6,8% en moyenne est fortement abaissé. Cette diminution se fait aux dépens de l'albumine sérique, tandis que le taux des globulines est à peine abaissé. Toutefois, grâce à l'électrophorèse, on a pu voir que même les globulines étaient modifiées malgré un taux global quasi-normal. Il existe en effet dans la règle, une augmentation des alpha et beta globulines au détriment des gamma globulines très abaissées. Il en résulte une inversion du rapport albumines sériques/globulines sériques qui, généralement supérieur à l'unité (1,6-1,8), passe à environ 0,8-0,6. Le désordre protéinique a pour effet d'abaisser la tension osmotique des protéines sériques, d'où l'oedème et l'anasarque.

3) Hyperlipidémie: Si on prélève au malade du sang et qu'on le laisse coaguler, on remarque que le sérum est opalescent ou qu'il présente un trouble latescent plus ou moins accusé. Ce trouble latescent provient d'une augmentation considérable des lipides du sang. On trouve en général plus de 400 mg% de cholestérol et des éthers de cholestérol (normalement: 150-180 mg%). Les lipides totaux qui sont normalement de 500-800 mg% peuvent atteindre jusqu'à 1500-3000 mg%. Ils se composent de cholestérol, d'acides gras, de lécithine, etc...

4) Albuminurie: Les urines sont peu abondantes, surtout lorsque les oedèmes sont en voie d'accroissement. L'albuminurie est abondante ou massive, atteignant jusqu'à 50 mg/l. Cette protéine est l'albumine sérique; il n'y a guère plus qu'un dixième au plus de globuline, principalement de la gamma globuline. L'albuminurie subit quelques variations d'un jour à l'autre, mais reste le plus souvent à un niveau élevé.

5) Lipidurie: Décelée au microscope polarisant, la lipidurie est assez fréquente, mais parfois intermittente. On voit apparaître au fort grossissement, d'innombrables gouttelettes brillantes centrées par une croix de polarisation; ce sont des cristaux de cholestérol.

6) Autres signes: Dans le sédiment urinaire, on ne trouve généralement pas de cylindres granuleux. Il n'y a pas non plus de globules rouges, bien que l'expérience nous ait enseigné qu'on peut parfois rencontrer des globules rouges et quelques rares cylindres dans le sédiment urinaire, sans qu'il s'agisse d'une néphrose lipéidique compliquée par un élément néphritique. Mais si ces deux éléments persistent, on peut alors faire le diagnostic de néphrose lipéidique

compiquée d'un élément néphritique. L'urée sanguine n'est pas augmentée. Les épreuves permettant d'étudier les fonctions rénales, comme par exemple l'épreuve de Volhard, l'excrétion de phénolphtaléine, les diverses clearances, etc..., témoignent par leurs résultats normaux, de l'intégrité du rein.

EVOLUTION DE LA NEPHROSE LIPOIDIQUE

L'évolution est longue et irrégulière et peut conduire à la mort, mais elle est dominée par la possibilité de rémissions spontanées ou plus exactement favorisées par le traitement lorsqu'il est immédiatement entrepris. DEBRE et coll. (2) sont de l'opinion que "la rémission est provoquée par une maladie infectieuse aiguë, et, au premier chef, par la rougeole. Cette notion singulière du rôle favorable de la rougeole est actuellement bien établie et se fonde sur un nombre important d'observations. Parfois et surtout après une rougeole, l'amélioration est rapide. Dans le décours même de la rougeole, l'enfant dégonfle, l'albuminurie disparaît et le sang se modifie, la baisse des lipides précédant l'augmentation des protides".

La rapidité de la rémission est variable; le plus souvent, l'évolution est lente. On assiste à des oscillations, à des périodes d'amélioration et à des rechûtes. Variable aussi, la qualité de cette rémission. Elle est quelquefois totale: non seulement les oedèmes et l'albuminurie ont disparu, mais aussi la lipidémie et la protidémie sont redevenues normales. Elle reste aussi quelquefois incomplète et les examens chimiques montrent la persistance d'anomalies humorales plus ou moins importantes. Il faut alors redouter des rechutes.

Les possibilités d'une rémission complète diminuent avec la durée de la maladie, bien qu'on ait signalé des rémissions complètes après un délai de plus de deux ans.

Avant la découverte des antibiotiques, la cause la plus fréquente de mort était une péritonite à pneumocoques. Des enfants ont aussi succombé à la glomérulo-néphrite et à ses complications aux dernières phases de la maladie.

TRAITEMENT DE LA NEPHROSE LIPOÏDIQUE PAR LA ROUGEOLE

Les complications de la néphrose sont infectieuses, les infections intercurrentes étant les causes les plus communes de la mort; mais il est aussi reconnu que le syndrome néphrotique peut être modifié favorablement par ces infections intercurrentes. KARACSONY, (10) en 1925, a noté une guérison chez un malade ayant eu une pneumonie franche. ALDRICH (11), en 1926, a signalé la guérison d'une néphrose chez trois malades, après ethmoidite streptococcique, pharyngite et bronchopneumonie. SCHWARZ, KOHN et WEINER (8) ont de leur côté signalé une amélioration remarquable chez un malade ayant eu une amygdalite aiguë. GAUTIER (12) a signalé l'action favorable de la fièvre sur la Néphrose Lipoi'dique. Un examen attentif de la littérature montrerait probablement que, dans un certain nombre de cas de néphrose lipoi'dique, presque chaque type d'infection venant compliquer la néphrose améliora le cours de la maladie. Presque tous les cas qui bénéficièrent d'une rémission définitive des symptômes avaient eu la rougeole.

Le premier cas qu'on ait rapporté d'une guérison complète de néphrose lipoi'dique par la rougeole a été publié par TEZNER et STROSS (13) en 1931. En 1933, GAUTIER et SCHONEAU, (14) publièrent l'observation détaillée de 3 enfants atteints de la néphrose lipoi'dique qui ont été améliorés après qu'ils contractèrent la rougeole. Une série de publications parurent depuis sur les relations de la rougeole avec la rémission des symptômes de la néphrose des enfants. DEBRÉ et ses coll. (15), en 1938, ont trouvé dans la littérature que, sur 15 cas de néphrose compliquée par la rougeole, 3 ont complètement guéri.

En 1943, SCHWARZ et ses coll. (8) ont passé en revue les cas de néphrose lipoi'dique. Dans ce rapport, les auteurs, après une période de 20 ans dans le service de Pédiatrie du Mount Sinai Hospital à New York, ont trouvé que le diagnostic de néphrose lipoi'dique n'avait été posé que dans 40 cas. De ces 40 malades, 22 sont morts et 18 survécurent. Ils ne fournissent pas d'information sur la durée de la maladie pour chaque cas. Dans 3 de ces cas, on observe une amélioration temporaire remarquable après une infection aiguë. Chez 2 de ces enfants, l'amélioration survint après la rougeole et chez le 3ème, après une amygdalite. Chez tous les trois, il se produisit une diurèse abondante qui vida les oedèmes; l'albuminurie a soit diminué, soit complètement disparu pour quelques mois, à la suite de ces processus infectieux aigus. Un de ces enfants a fait une rechute d'oedème trois mois plus tard et est ensuite mort d'une péritonite. Le deuxième enfant fit aussi une rechute transitoire d'oedèmes, mais, au moment où le rapport fut rédigé, l'enfant était cliniquement rétabli. Le troisième enfant était

aussi dans un bon état clinique, mais présenta de l'hématurie microscopique avec quelques cylindres. Les auteurs de ce rapport ne sont pas de l'opinion qu'un malade avec une néphrose compliquée par une néphrite c'est à dire présentant en outre de l'azotémie, de l'hypertension ou de l'hématurie, puisse être guéri par un processus infectieux aigu comme la rougeole.

Dans une critique de ce rapport, FARR (14) estime que les infections aiguës n'altèrent pas le cours de la maladie. Il n'a personnellement jamais vu un patient guérir même après une rougeole. Dans plusieurs cas, il est vrai, l'on a vu une diurèse faire disparaître les oedèmes et une amélioration clinique dues à l'infection mais jamais de guérison complète.

HEYMANN et STARTZMAN (15), dans un excellent rapport sur la néphrose lipoïdique, ont observé 4 cas d'enfants néphrotiques ayant eu la rougeole durant leur séjour à l'hôpital. L'un deux mourut d'une pneumonie toxique qui avait compliqué la rougeole. Un autre enfant n'a pas présenté d'amélioration de ses symptômes néphrotiques après sa rougeole. Le troisième qui avait présenté une albuminurie ininterrompue pendant une année, contracta la rougeole et, durant cette maladie, l'urine ne montrait plus d'albumine. L'hypercholestérolémie diminua considérablement; les protéines sériques qui étaient à 3 mgs/100 cc. de sérum augmentèrent jusqu'à 4,5 gms. en 3 semaines. L'ascite et les oedèmes disparurent complètement. Cet enfant fit cependant une bronchopneumonie qui vint compliquer sa rougeole et toute l'amélioration fut annulée, au point que l'enfant est retombé dans son état antérieur. Le quatrième enfant, après sa rougeole, vit disparaître son albuminurie et sa formule chimique sanguine redevint presque normale. Plusieurs semaines après, l'enfant contracta une pharyngite bénigne qui s'accompagna d'une récurrence de l'albuminurie. Les auteurs concluent que, puisqu'il y eut un renversement si rapide des données de la clinique et du laboratoire, le processus pathologique qui causa la néphrose est complètement réversible.

En 1947, HUTCHINS et JANEWAY (16) furent les premiers à inoculer deux malades néphrotiques avec le virus de la rougeole, dans un but thérapeutique. Les deux malades furent inoculés intranasalement avec des prélèvements du pharynx de malades récemment atteints de rougeole. 12 et 13 jours plus tard, les deux malades présentaient les symptômes typiques de la rougeole. Comme témoins, trois malades adultes et un enfant atteints de rougeole simple ont été étudiés d'une manière similaire. On a observé un intervalle de 7-8 jours entre la rougeole et le commencement de la diurèse d'élimination des oedèmes,

chez les deux néphrotiques observés. Avec l'augmentation de la diurèse, les protéines sériques totales et le rapport albumine/globulines revinrent à la normale. L'albuminurie resta constante. Les malades témoins n'ont pas présenté de retour à la normale de leurs protéines sériques. Les auteurs ne trouvèrent pas d'explication satisfaisante pour la diurèse et la disparition de l'oedème, ni pour les modifications survenues dans les protéines sériques et le rapport albumine/globulines. Ils suggèrent que la rougeole produirait une altération du métabolisme chez les malades néphrotiques, se manifestant par une amélioration des fonctions rénales tubulaires et de la synthèse des protéines sériques.

BLUMBERG et CASSADY (17), en 1947, publièrent l'observation détaillée de 5 enfants néphrotiques qui contractèrent la rougeole durant leur hospitalisation pour leur néphrose. Tous ces enfants furent admis à l'hôpital avec une boursouffure du visage surtout péri-orbitale et de l'ascite, sans autres signes cliniques. Tous les enfants présentaient les signes classiques de néphrose, à savoir une hypoprotéïnémie de 2,8 mgs/100 cc de sérum à 3,9 gms/100 cc de sérum; 4 enfants sur 5 avaient un rapport albumine/globulines inversé, le cinquième enfant un rapport à 1:1. Tous montrèrent une hypercholestérolémie de 536 mg./100 cc de sérum à 645 mgr/100 cc de sérum. 2 de ces 5 cas qui contractèrent la rougeole eurent une néphrose pure, c'est à dire sans élément néphritique. Ils eurent une guérison spectaculaire avec urine sans albumine, disparition des oedèmes, augmentation des protéines totales et retour à la normale du cholestérol sérique. Ces conditions persistaient au moment de la rédaction du rapport (10 mois plus tard). Les trois autres enfants avec complication néphritique de leur néphrose ne présentèrent pas une amélioration marquée, ni prolongée. Un de ces trois enfants eut une forme modifiée de la rougeole qui n'entraîna presque pas de changements. Les deux derniers ne furent jamais libérés de l'albuminurie, les protéines sériques augmentèrent et le cholestérol sérique diminua.

Les auteurs sont de l'opinion que "même si on connaît de ces rémissions spontanées de la néphrose, il semble qu'il ne s'agisse pas que d'une coïncidence si les rémissions arrivent le plus souvent en même temps que la rougeole". Ils affirment que la rémission est en rapport avec les modifications anatomo-pathologiques glomérulaires, ce qui est démontré, pensent-ils, par le fait que 2 des malades avec néphrose pure guérissent complètement, tandis que les trois malades avec des éléments néphritiques ne manifestèrent que très peu de changements. Ils sont enfin de la même opinion qu'HEYMAN et STARTZMAN (15), que "le pouvoir de la rougeole de causer une rémission de cette maladie

indique fortement que le mécanisme responsable de la néphrose, quel qu'il soit, est réversible". La façon dont la rougeole agit sur le processus néphrotique" est peut-être que la réponse du corps à une infection virale comprend très souvent un changement du métabolisme qui, d'une manière ou d'une autre, modifie le cours de la néphrose". Ils pensent qu'avec l'aide des sulfamidés et des antibiotiques pour le contrôle des complications secondaires de la rougeole, la question de savoir si la rougeole doit être ajoutée à la liste des thérapeutiques de la néphrose, devra être examinée à nouveau.

Dans une évaluation des procédés thérapeutiques employés dans le traitement de la néphrose lipofidique, KOBAYASHI (18), en 1947, estimait que la rougeole était la plus efficace de toutes les infections intercurrentes capables de modifier favorablement ou de guérir un enfant atteint de néphrose. "Il n'y a pas de doute que ces rémissions remarquables se sont produites parce que nous les avons vues se produire dans quelques uns de nos cas. Malgré cela, quelques uns de nos patients sont morts de complications pendant ou après leur infection par la rougeole". L'auteur est de l'opinion que l'inoculation de la rougeole comme agent thérapeutique n'est pas justifiée, même si la rougeole est modifiée avec la gamma globuline.

JANEWAY et ses collaborateurs (19) rapportent en 1948, 12 cas d'inoculation de malades néphrotiques avec des prélèvements de la gorge au stade des taches de Koplik de la rougeole. Il s'ensuivit une diurèse qui vida les oedèmes dans 8 cas, une diurèse modérée dans un cas et très peu de changement dans les trois autres cas. Trois de ces 12 enfants eurent une néphrose lipofidique pure et tous les trois ont réagi favorablement à la rougeole: au cours des trois dernières années qu'ils passèrent sous observation, ils n'avaient plus d'oedèmes, mais encore une petite albuminurie. Sur sept enfants qui avaient de l'hypertension, de l'azotémie ou de l'hématurie suggérant une glomérulonéphrite chronique, trois seulement eurent une bonne réaction à la rougeole. Ainsi, les malades les plus aidés par la rougeole sont ceux qui sont de pures néphrotiques, c'est à dire sans élément néphritique.

En 1948, MEIZLIK et CARPENTER (20) publièrent l'observation de trois cas de néphrose qui contractèrent la rougeole durant leur hospitalisation. Le premier était un enfant âgé de 4 ans 4 mois qui fut admis avec un oedème généralisé de 4+ * pendant 10 jours.

* Selon KOLMER et al. (21), + : 0.01% albumine ou moins / 24 heures dans les urines; 1+: 0.01-0.05%; 2+: 0.05-0.2%; 3+: 0.2-0.5%; 4+: 0.5% et plus.

Le laboratoire indiquait: protéines sériques totales: 5.11 gms./100 cc. de sérum; albumine: 1.55 g.; globuline: 3.56 g.; rapport alb./glob. inversé; cholestérol: 495 mg./100 cc. de sérum. Après deux semaines, il n'y eut pas de changement significatif dans les données de la clinique et du laboratoire. Pendant la troisième semaine, l'enfant contracta la rougeole et les données de la clinique comme du laboratoire redevinrent normales: plus d'œdème; protéines sériques totales: 6.12 gms.; albumine: 4.42 g.; globuline: 1.70 g.; rapport normal; cholestérol sérique normal (chiffres exacts pas indiqués). 10 mois après le début de la rougeole, l'enfant jouissait d'une santé parfaite.

Le deuxième cas était celui d'un enfant de trois ans avec un passé d'œdème périorbital intermittent de 4 mois. L'état de l'enfant empira avec l'apparition d'œdème aux chevilles et d'ascite, et l'enfant fut admis à l'hôpital. A l'admission, le laboratoire indiquait: albumine 4+; protéines sériques totales: 5.93 gms. (albumine: 2.5 gms., globuline: 3.43 gms.); cholestérol sérique: 187 mg/100 cc. de sérum. Après le traitement classique, il n'y eut pas de changement significatif dans les données du laboratoire et de la clinique. Le 16ème jour de l'hospitalisation, l'enfant contracta une rougeole. Presque immédiatement, les œdèmes disparurent, et, peu après, l'albuminurie aussi, pour la première fois depuis le début de la maladie. Un mois après avoir contracté la rougeole, le rapport alb./glob. revenait à la normale. 8 mois après avoir contracté la rougeole, l'enfant était parfaitement bien.

Le troisième cas est celui d'un enfant de deux ans admis avec de l'œdème périorbital et 4+ d'albuminurie durant depuis plus de 2 mois. Les protéines sériques totales: 4.8 gr., (albumine: 0.94 gm., globuline: 3.86 gm.); hypercholestérolémie: 475 mg. Au 9ème jour de l'hospitalisation, l'enfant reçut 250 cc. de plasma qui déclenchèrent une diurèse marquée et une réduction des œdèmes. L'enfant fut renvoyé après 51 jours d'hospitalisation avec 2+ d'albuminurie et un peu d'œdème. Il revenait 19 jours plus tard avec des œdèmes et 4+ d'albuminurie. Le laboratoire indiquait: protéines sériques totales: 5.5 g., (albumine: 2.3 g., globuline: 3.2 g.). Le 18ème jour d'hospitalisation, l'enfant contracta la rougeole. Peu de temps après, l'urine ne contenait plus d'albumine pour la première fois et les œdèmes avaient disparus. L'enfant quitta l'hôpital après 39 jours d'hospitalisation. Il resta 4 ans et demi sous contrôle en parfaite santé.

Les auteurs pensent que les résultats favorables obtenus furent probablement dus à l'apparition de la rougeole au premier stade de la néphrose. Un enfant contracta la rougeole 17 jours après

les premiers signes de néphrose et les deux autres, 4 mois après les premiers symptômes de la maladie. Les deux cas de SCHWARZ (8), les 3 cas de JANEWAY et al. (19) et les 2 cas de BLUMBERG et CASSADY (17) furent revus par MEIZLIK et CARPENTER et ils trouvèrent que "les seuls malades dont l'amélioration se maintint étaient ceux qui avaient une néphrose de moins de 6 mois lorsque la rougeole fut contractée". Les auteurs pensent que "le mécanisme exact par lequel le virus de la rougeole modifie favorablement le cours du syndrome néphrotique est encore inconnu". Le changement initial apporté par la toxine de la rougeole se manifeste au niveau des reins; nous inclinons à attribuer le changement aux altérations dans le complexe colloïdal du filtre glomérulaire.

ROSENBLUM, LANDER et FISHER (22) présentèrent en 1949 un rapport sur les effets de la rougeole sur 7 patients atteints de néphrose. Le premier cas, un enfant âgé de 3 ans, fut admis à l'hôpital avec de l'albuminurie et des oedèmes d'origine récente. Un traitement classique eut raison des symptômes et l'enfant fut renvoyé à la maison après un mois d'hospitalisation. Un mois plus tard, il était réadmis avec des oedèmes et 4+ d'albuminurie. L'enfant contracta une rougeole un mois plus tard, ses urines n'avaient pas d'albumine et il ne présentait plus d'oedème. 14 mois plus tard, l'enfant était en parfaite santé.

Le deuxième cas, un enfant de deux ans et demi avait un passé d'oedèmes et d'albuminurie depuis 4 mois, quand il contracta la rougeole. Immédiatement après le début, il y eut une diurèse qui vida les oedèmes et l'urine n'avait plus d'albumine et en resta dépourvue pendant deux semaines. Puis elle reparut et persista, en petites quantités pendant 9 mois. Elle disparut alors, à la suite d'une infection des voies respiratoires, et, 12 mois plus tard, l'enfant était en parfaite santé.

Le troisième cas, un enfant de deux ans eut des oedèmes, de l'hypertension (15/9), 100 mg.% d'azote non protéinique, 4+ d'albuminurie depuis 6 semaines. Un mois et demi plus tard, l'oedème augmentait et l'enfant fit un hydrothorax massif à gauche qui nécessita 3 thoracentèses; un total de 1550 cc de liquide fut retiré. L'état du malade était grave à ce moment; deux mois plus tard, l'enfant contracta la rougeole à la suite de laquelle les oedèmes et l'hydrothorax disparurent. L'albuminurie disparut aussi pendant un mois mais atteignit de nouveau un niveau de 2 à 3+. 4 mois plus tard, l'enfant contracta la coqueluche et l'albuminurie disparaissait à nouveau. 10 mois après, l'enfant était parfaitement bien.

Les 4 cas suivants furent diagnostiqués comme des né-

phroses avec glomérulonéphrite chronique. Tous les 4 contractèrent la rougeole à la suite de laquelle l'albuminurie disparut transitoirement ainsi que les oedèmes mais avec la possibilité d'un retour à la condition antérieure.

Les auteurs pensent qu'en ce qui concerne les trois cas de néphrose lipofidique pure, "il n'y a pas de certitude qu'aucun de ces malades soit complètement guéri en ce moment, et qu'une observation prolongée sera nécessaire. En outre, on ne peut affirmer qu'il n'y aurait pas eu de rémission spontanée tôt ou tard sans la rougeole." Il est intéressant de noter que les trois cas qui présentèrent des rémissions totales et définitives (au moment de la publication) étaient des cas de néphrose lipofidique pure. De plus, le temps qui s'écoula entre le début de la néphrose et la contraction de la rougeole était de moins de 6 mois dans les trois cas. 3 des 4 cas restant souffraient d'une néphrose depuis plus d'une année et tous les 4 avaient en outre des éléments néphrotiques. En ce qui concerne le mécanisme du changement qui survint après la rougeole, les auteurs pensent que "puisque la formation des anticorps semble être liée aux fractions protéiniques du sang, et plus probablement à la gamma globuline, cette fraction peut être liée intimement à l'amélioration clinique montrée par ces cas".

KENG et KNIPERS (23), en 1951, publièrent 2 cas de glomérulo-néphrite chronique avec syndrome néphrotique chez des enfants qui furent inoculés avec le virus de la rougeole. Une amélioration immédiate s'ensuivit dans les deux cas. Dans le premier cas, on put constater une disparition complète du syndrome néphrotique après échec de tous les traitements, y compris l'ACTH. Dans le deuxième cas, l'amélioration des symptômes néphrotiques ne fut que temporaire, suivie par une rechute à l'état antérieur.

En 1952, PIETTE (24) observa un cas de néphrose de longue durée qui guérit après une rougeole. Il s'agissait d'un enfant âgé de 20 mois, admis à l'hôpital avec des oedèmes périorbitaux et de l'oligurie depuis plusieurs jours. Il avait 4+ d'albuminurie, 4,25 g. de protéines sériques totales avec inversion du rapport albumine, globuline (alb.: 1,99 gms.; glob.: 2,26 gms.). Un diagnostic de néphrose lipofidique fut posé sur ces données. Pendant 21 mois, l'enfant eut des périodes d'oedèmes généralisés si intenses qu'il devenait méconnaissable. Ces périodes duraient d'une à deux semaines et se répétaient presque chaque mois. Les rémissions n'étaient jamais complètes, l'enfant conservant toujours un peu d'oedème. A ce moment (21 mois après le début de la maladie), l'enfant contracta la rougeole. Après quelques jours, une diurèse intense s'établit et les oedèmes disparurent.

complètement pour la première fois depuis le début de la néphrose. 16 mois plus tard, l'enfant était en parfaite santé.

LELONG et al. (25), en 1953, rapporta 15 cas de néphrose lipoïdique dont un contracta la rougeole. Celle-ci entraîna une guérison totale. Il s'agissait d'un enfant âgé de 4 ans qui fut admis à l'hôpital avec un bref passé d'oedèmes transitoires et une albuminurie de quelques grammes. Pendant les trois mois suivants, il eut de l'albuminurie qui augmentait, puis diminuait de façon intermittente, sans jamais complètement disparaître. A ce moment, l'enfant contracta la rougeole à la suite de laquelle l'albuminurie disparut ainsi que les oedèmes. Il n'y avait pas d'élément néphritique et la rougeole se produisit en outre moins de 6 mois après le début de la néphrose.

En 1954, HALLEZ (26) présentait un résumé du traitement de la néphrose lipoïdique et en même temps, le cas d'un enfant âgé de 22 mois admis à l'hôpital avec des oedèmes, de l'oligurie et de l'albuminurie variant entre 8-10 grs/l. depuis 2 semaines. L'enfant était parfaitement bien jusqu'au moment où ces symptômes apparurent. L'examen physique révélait un oedème péri-orbital et facial ainsi que de l'ascite et de l'oedème aux membres inférieurs. Les examens de laboratoire révélèrent de l'albuminurie variant entre 22 et 30 gms/litre; de l'hématurie avec de rares cylindres lors de l'admission; 600 mgs. de cholestérol; 4,2 gms. de protéines sériques totales; 2,0 gms. d'albumine; 2,2 gms. de globuline (rapport albumine/globuline inversé). En présence de l'oedème et de l'ascite, de l'hypoprotéïnémie, du rapport albumine/globuline inversé, de l'hypercholestérolémie et malgré l'hématurie, (pas d'azotémie ni d'hypertension), on posa le diagnostic de néphrose lipoïdique. L'enfant fut traité de façon classique durant trois mois. A ce moment, il y avait encore des oedèmes et le laboratoire indiquait 5,9 gms. de protéines sériques totales; 3,2 gms. d'albumine; 2,7 gms. de globuline, de l'albuminurie (chiffre exact pas indiqué). L'enfant contracta alors la rougeole et, peu de temps après, l'albuminurie tombait à 0.75-0.50 gms./litre, pour disparaître enfin complètement ainsi que les oedèmes.

Un an plus tard, le laboratoire indiquait 6,5 gms. de protéines sériques totales, 3,36 gms. d'albumine, 3,34 gms. de globuline, 210 mgs. de cholestérol %.

10 ans plus tard, il y avait 7,6 gms. de protéines sériques totales, 4,52 gms. d'albumine, 3,08 gms. de globuline, 160 mgs.% de cholestérol.

L'auteur pense que ce n'est pas une coïncidence si

les signes de la néphrose disparurent après la rougeole: "Sans qu'on veuille minimiser à l'excès le rôle des agents thérapeutiques dont on disposait en France en 1945, il faut bien avouer que c'est la rougeole survenue trois mois plus tard qui a été contemporaine de la disparition rapide des oedèmes et de ces symptômes. Il est difficile de ne trouver dans cette modification immédiate de la maladie, qu'une coïncidence fortuite. Des faits analogues ont précédé celui-ci et se sont multipliés depuis."

Il est significatif de noter que trois mois seulement ont passé entre le début des symptômes néphrotiques et la contraction de la rougeole. Il est difficile d'établir définitivement s'il n'y avait pas de complications néphritiques. Au moment de l'admission à l'hôpital, il y avait une hématurie qui ne persista pas et ne réapparut pas; en réalité, ce symptôme ne peut être vraiment appelé néphritique et, en outre, aucun autre élément néphritique ne s'est présenté depuis lors. Ainsi, on peut dire que l'enfant a rempli la seconde condition qui semble être constante dans tous les cas de rémissions définitives, à savoir l'absence de complications néphritiques. Dans ce cas encore, une rougeole compliquant une néphrose qui durait depuis moins de 6 mois sans complication néphritique, amena une rémission définitive.

COMMENTAIRE

Le problème de l'étiologie de la néphrose lipoïdique est très complexe. La seule conclusion qu'on puisse tirer avec certitude en ce qui concerne l'étiologie, est qu'il y a un processus pathologique qui a des répercussions sur le filtre rénal. On a montré que ces modifications pathologiques au niveau des glomérules et des tubuli sont réversibles s'il n'y a pas de lésion glomérulonéphritique. C'est de première importance, puisque de toutes les rémissions définitives de la néphrose lipoïdique, aucune n'était compliquée par un élément glomérulonéphritique, tel qu'hématurie, azotémie ou hypertension. Des améliorations ont été notées dans des cas compliqués, mais jamais définitives.

En ce qui concerne la lésion anatomo-pathologique au niveau des glomérules et des tubuli, on constate un épaississement de la membrane basale des glomérules et des dépôts lipidiques dans les tubuli. L'albuminurie avec hypoprotéïnémie et une inversion au rapport albumine/globuline sont facilement explicables par les modifications des glomérules. Selon BEST et TAYLOR (26) "La protéine urinaire est dérivée du plasma et il est très probable qu'elle passe à travers les

glomérules et non à travers l'épithélium tubulaire. La quantité d'albumine dépasse de beaucoup celle des globulines parce que l'albumine ayant une molécule plus petite s'échappe plus facilement à travers les pores du filtre glomérulaire... Lorsque la perte de protéines de l'urine devient excessive, comme dans la néphrose lipofidique et la néphrose néphritique, l'albumine sérique ne peut pas être régénérée assez vite pour maintenir un niveau normal dans le plasma; en conséquence, un déficit apparaît. Le rapport albumine/globuline du plasma tombe, alors que celui de l'urine monte. Dans le plasma, la concentration de la fraction globulinique excède celle de la fraction albuminique, ce qui a pour effet de renverser le rapport... Une petite proportion des protéines qui s'échappe dans le filtrat est résorbée dans les tubuli proximales. Les protéines réabsorbées ou des produits de leur digestion intracellulaire apparaissent comme des gouttelettes hyalines ou comme des granules qui sont responsables de la dégénérescence des cellules tubulaires". Les dépôts de lipides dans les cellules tubulaires dégénérées sont facilement explicables, mais la cause de l'hypercholestérolémie n'est pas encore connue.

REUBI et SCHMID (27), à la suite de leurs recherches, pensent qu'un des aspects de l'activité du rein sur le métabolisme des lipides réside dans la faculté de synthétiser des lipoprotéines et que cette activité diminue au cours de la néphrose lipofidique. "Il faut admettre que le rein est capable de scinder les lipoprotéines ou, du moins, d'en compromettre la stabilité. Il se peut aussi que le rein normal intervienne sur le métabolisme des lipides dans les deux sens, la phase anabolique étant prépondérante; le rein pathologique perdrait dans une certaine mesure la faculté de synthèse, la résultante étant un catabolisme lipoprotéidique au niveau du parenchyme rénal". Ils pensent que si le rôle du rein est admis dans la dégradation des lipoprotéines, il est facile d'en déduire l'hypercholestérolémie du syndrome néphrotique; "Les lipides ainsi altérés ne peuvent plus être métabolisés normalement et s'accumulent dans le sang et les tissus".

Il faut mentionner le fait que LONDON et al. (28), ont montré que la vie du cholestérol sérique qui est normalement de 12 jours, est prolongée au cours de la néphrose lipofidique. La diminution des protéines sériques qui entraîne comme conséquence la diminution de la pression oncotique sanguine, explique la formation des oedèmes.

L'étude de l'anatomopathologie de la néphrose lipofidique laisse donc en suspens une question: par quel mécanisme se produit-il un épaississement de la membrane basale glomérulaire ?

Peut-être qu'avec la solution de cette question, l'étiologie de la néphrose lipoprotéidique serait trouvée.

Dans la revue de la littérature sur la rémission des symptômes de la néphrose lipoprotéidique qui suit la rougeole, tous les cas de guérison définitive remplissaient deux conditions: La première est que la durée de la néphrose lipoprotéidique ne doit pas dépasser 6 mois, la seconde, que la néphrose lipoprotéidique ne doit pas être compliquée par des éléments glomérulonéphritiques. 8 cas qui présentèrent une rémission complète et définitive sont résumés dans la table récapitulative. (voir ci-après). On a observé une amélioration chez les malades atteints de néphrose lipoprotéidique compliquée par une glomérulonéphrite, mais cette amélioration ne dura jamais.

C'est l'opinion de beaucoup d'auteurs, que la néphrose lipoprotéidique est une dysfonction métabolique avec des répercussions sur le rein. Comment cette dysfonction se produit, reste inexplicable. L'hypothèse n'est d'ailleurs pas prouvée.

Le travail récent de JANEWAY (5) sur les protéines radioactives est intéressant parce qu'il nous montre d'une manière indiscutable que la perte des protéines dans l'urine est due à une fonction glomérulaire de filtration altérée. Ainsi, une dysfonction métabolique qui expliquerait la perte des protéines dans l'urine ne peut être invoquée.

En ce qui concerne le mécanisme exact de la rougeole sur la néphrose lipoprotéidique, rien de significatif n'a été révélé. Il semble que la rougeole frappant un malade atteint de néphrose lipoprotéidique pure datant de moins de 6 mois, restitue à la normalité la perméabilité du filtre glomérulaire. La raison en reste pour l'instant inconnue. On suggère que l'effet de la rougeole est de nature métabolique, mais sa nature exacte nous échappe encore.

CONCLUSION

Le mécanisme exact de l'action de la rougeole dans la rémission des symptômes de la néphrose lipoprotéidique est inconnu. En parcourant la littérature mondiale, nous sommes parvenus à rassembler 8 cas de néphrose lipoprotéidique qui furent guéris radicalement après avoir contracté la rougeole. D'après ce que nous avons pu constater, il semble que, pour que cette thérapeutique soit efficace, il faut que la néphrose lipoprotéidique soit récente, c. à d. date de moins de 6 mois et qu'elle ne soit pas compliquée de glomérulo-néphrite.

TABLEAU RECAPITULATIF

DE 8 CAS DE

NEPHROSE LIPOIDIQUE

GUERIS PAR LA ROUGEOLE

Auteurs	Durée de la néphrose avant contact avec rougeole	Protéines *						Albuminurie ** avant après la rougeole
		avant la rougeole			après la rougeole			
		alb	glob	total	alb	glob	total	
BLUMBERG et CASSADY	1 . 10 jours	1.1	2.5	3.6	5.2	2.0	7.2	4+
	2 . 6 mois	0.4	2.4	2.8	4.0	1.6	5.6	4+
MEIZLIK et CARPENTER	3 . 17 jours	1.55	3.56	5.11	4.42	1.70	6.12	4+
	4 . 4 mois	2.50	3.43	5.93	?	?	6.19	4+
	5 . 4 mois	2.30	3.20	5.50	?	?	?	4+
ROSENBLUM et al.	6 . 4 mois	?	?	?	?	?	?	4+
	7 . 4 mois	?	?	?	?	?	?	4+
HALLEZ	8 . 3 mois	2.0	2.2	4.2	3.37	3.33	6.70	4+

* Tous les chiffres sont donnés en grammes/100 cc de sérum

** 4+ = 0.5% de protéine ou plus

? = chiffres non fournis par l'auteur

BIBLIOGRAPHIE

1. CLEMENT E.: Syndromes Pathologiques du Nourrisson et de l'Enfant; Masson et Cie, p. 562, 1952.
2. DABRE et LELONG: Pédiatrie. Les Editions méd. Flammarion: vol.1. p. 931, 1952.
3. FANCONI and WALLIGREN: Textbook of Pediatrics; Heinemann Medical Books; p. 793, 1952.
4. NELSON: Textbook of Pediatrics; 6th Edition, Saunders & Co., p. 1084, 1954.
5. JANEWAY: Personal Communication, 1955.
6. BOYD: A textbook of Pathology; Lea & Febiger; 6th.Edition, p. 563-4, 1953.
7. EHRICH, FORMAN, SEIFTER: Diffuse glomerular nephritis and lipid nephrosis; Correlation of clinical, morphological and experimental observations; Arch. Path., 54: 463, 1952.
8. SCHWARZ, KOHN, WEINER: Lipid Nephrosis: Observations over a period of 20 years. Amer. J. of Dis. Child.; 65: 355, (march), 1943.
9. GLANZMANN: Medicine des Enfants; Librairie de l'Université; F. Rouge & Cie, S.A. Lausanne; p. 530, 1947.
10. KARACSONY: Ueber einen fall von Chronischem Nierenleiden, geheilt durch, dinzukommen von pneumonie; Klin. Wehnsch. 4: 445. (March 5), 1925.
11. ALDRICH: Treatment of Nephrosis; Amer. J. Dis. Child.; 32: 163, (August), 1926.
12. GAUTIER: Action favorable de la fièvre sur certaines néphroses lipoïdiques. Revue Française de Pédiatrie; Tome 9, No. 5, 1933.
13. TEZNER, STROSS: Ser Einfluss der Masern und des Nirvanol exantheis und der Verlauf der Genuinen Nephrose; Monatschr. f. Kind.; 49: 1, (Januar), 1931.
14. GAUTIER et SCHOENAU: 3 cas de Néphrose lipoïdique chez l'Enfant. Archives de Médecine des Enfants; Vol. 35, p. 34, 1933
15. DEBRE et al.: Néphrose lipoïdique guérie par la rougeole; Bull. et mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 54:1683,(déc.12)1938.

16. FARR: Lipid Nephrosis: Observations over a period of 20 years. Amer. J. Dis.Child. 65:362, (March), 1943.
17. HEYMANN, STARTZMAN: Lipemic Nephrosis. J.Pediatrics; 28:117, 1946.
18. HUTCHINS, JANEWAY: Observations on the relationship of measles and remissions in the nephrotic syndrome. Amer. J. Dis. Child., 73:242, 1947.
19. BLUMBERG, CASSADY: Effect of measles on the Nephrosis Syndrome. Amer. J. Dis. Child., 73:151, 1947.
20. KOBAYASHI: Treatment of lipoid néphrosis. Amer. Practit. 2:173, 1947.
21. JANEWAY et al.: Diuresis in children with nephrosis. Transactions of the Amer. Assoc. of Physicians; 61:108, 1948.
22. MEIZLIK, CARPENTER: Beneficial effect of Measles on Nephrosis. Amer. J. Dis. Child. 76:83, 1948.
23. KOLMER, SPAULDING, ROBINSON: Approved Laboratory Technique; 5th. Edit. Appleton Century, Crofts, New York, 1951.
24. ROSENBLUM, LANDER, FISHER: Measles in the nephrotic syndrome. J. Ped., 35:574, 1949.
25. KENG, KUIPERS: Infection with the measles virus in therapy of the nephrotic syndrome. Nederl. Tijdschr. Geneesk.; 95: 1806, (June 23), 1951.
26. PIETTE: Néphrose lipoïdique guérie par la rougeole. Union Med. Canada, 81:681, 1952.
27. LELONG et al.: La néphrose lipoïdique de l'enfant. Analyse de 15 observations. Arch. Fran. de Pédiatrie. Tome 10, No.8, p. 807, 1953.
28. HALLEZ: Néphrose lipoïdique de l'enfance et rougeole; A propos d'une observation chez un enfant de 2 ans. Nourrisson Paris, 42:2, p. 71, 1954.
29. BEST, TAYLOR: Physiolgical Basis of Medical Practice. 5th.Edition Williams & Wilkins, p. 476, 1951.
30. HEUBI, SCHMID: L'hyperlipémie du syndrome néphrotique est-elle d'origine rénale ? J. d'Urol. No.1, 1955 (Suppl. au T.61, No.5, p. 304, 1955).
31. LONDON et al.: ' Journal Clin. Investigations; 30:657, 1951.

